

ES 354173

MO.-CF.-9568/SD.

14 MAY. 1954



354173

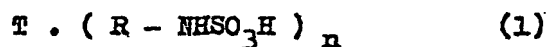
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de LABORATORIOS HOSBON, S. A., entidad española,
domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio, 512, por
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ALQUILSULFAMATOS DE
TETRACICLINAS".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimien
to para la obtención de alquilsulfamatos de tetraciclinas,
agentes activos aplicables a la preparación de medicamentos
antibióticos de excelente tolerancia local por todas las vías
de administración, y que responden a la fórmula general:

5.



en la cual T representa una molécula de tetraciclina o de un
derivado terapéuticamente aceptable que contiene el núcleo
de la tetraciclina y dotado de actividad antimicrobiana, R
es un radical alquilo lineal que contiene de 2 a 18 átomos

10.

14 MAY.



de carbono y n es igual a 1 o 2.

- Los principios activos de la invención se caracterizan por una buena solubilidad en todos los disolventes orgánicos, particularmente en los alcoholes alifáticos y los glicoles.
5. Su solubilidad en el agua es variable según la longitud de la cadena de alquilo y el derivado de tetraciclina de que se trate, pero para un compuesto determinado de tetraciclina, la solubilidad en el agua de sus alquilsulfamatos disminuye cuando el número de átomos de carbono del radical alquilo aumenta, y se puede disponer de una serie de compuestos que van desde una solubilidad perfecta a una solubilidad prácticamente nula. Este hecho, junto con la buena estabilidad de estas nuevas sustancias, permite utilizarlas ventajosamente, según la finalidad perseguida, en composiciones farmacéuticas de efecto inmediato e intenso o, por el contrario,
10. en otras preparaciones con las que se persigue un efecto prolongado.
- 15.

- Se puede preparar estas nuevas sales de tetraciclina haciendo reaccionar un ácido n-alquilsulfámico en solución
20. alcohólica ligeramente caliente sobre la tetraciclina base elegida, hasta disolución completa de los dos reactivos, después de lo cual se aísla el producto deseado por los medios usuales, por ejemplo evaporando el disolvente bajo presión reducida o por precipitación, añadiendo al medio reaccional
25. un disolvente débilmente polar, en el que sea insoluble el n-alquilsulfamato de tetraciclina formado.

El alcohol utilizado como medio de reacción es, preferiblemente, el alcohol etílico de 95° o anhidro, o el alcohol isopropílico, y la reacción es efectuada a una tem-

14 MAY.



peratura comprendida entre 30 y 60°C. El medio de precipitación más utilizado es el éter etílico o isopropílico anhidro o, incluso, el éter de petróleo, y, en ciertos casos, mezclas de ellos.

5. Para aislar los compuestos nuevos de su solución alcohólica, aparte de los procedimientos indicados en el párrafo anterior, un método de elección consiste, en diversos casos, en "nebulizar", es decir, pulverizar en finas partículas el líquido alcohólico y evaporar luego el disolvente conduciendo estas partículas en una corriente de gas caliente.

10. Otra variante de preparación, partiendo de los mismos ácidos n-alquilsulfámicos y de las tetraciclinas correspondientes, consiste en preparar "in situ" una solución acuosa de un n-alquilsulfamato de metal alcalino o de amonio que contiene de 2 a 18 átomos de carbono, neutralizando directamente los ácidos mediante la base deseada y poniendo esta solución en contacto con una solución acuosa de la tetraciclina correspondiente en forma de una sal de ácido mineral que se puede preparar igualmente, si es necesario, antes de la reacción de neutralización. Se aísla luego por filtración el alquilsulfamato de tetraciclina deseado, se lo lava y seca a presión reducida y temperatura moderada, en presencia de anhídrido fosfórico.

15. La temperatura necesaria para la reacción es determinada esencialmente en cada caso por la solubilidad de los n-alquilsulfamatos en el agua, ya que, cuanto más larga es la cadena de alquilo menos soluble es la sal y más elevada

14 MAY.



será , pues, la temperatura necesaria para hacerla pasar a la solución. Dado, por una parte, el riesgo de descomposición térmica de las tetraciclina, y por la otra la solubilidad en el agua, ya señalada, de los alquilsulfamatos de tetraciclina de cadena alquílica más corta, esta variante no resulta ser ventajosa cuando se trata de preparar los compuestos que se sitúan en los dos extremos de la serie.

Se utiliza los dos reactivos en cantidades prácticamente estequiométricas. La proporción es equimolecular en el caso en que la tetraciclina utilizada es monobásica, como la tetraciclina propiamente dicha, la clorotetraciclina, la oxitetraciclina, la metilen-oxitetraciclina o la demetil-clorotetraciclina; se utiliza 2 moles de n-alquilsulfamato alcalino o de amonio, o de ácido libre, por cada mol de la tetraciclina correspondiente en forma de sal de ácido mineral o de base libre, en los casos en que el derivado de tetraciclina contiene un grupo básico suplementario, como por ejemplo en la n-(2-hidroxietil)-dietilen-diaminometilen-tetraciclina, la pirrolidinometilen-tetraciclina o la tetraciclina-L-metilenlisina.

Los ácidos n-alquilsulfámicos y sus sales alcalinas o de amonio pueden ser obtenidos por procedimientos conocidos, de los cuales se dará a continuación un ejemplo detallado.

Los n-alquilsulfamatos de tetraciclina obtenidos de esta manera tienen, generalmente, un excelente grado de pureza, pero, si es necesario, se los puede someter a una purificación complementaria que consiste normalmente en di-



solverlos en un disolvente alcohólico o en acetona y en pre-
cipitarlos por un medio débilmente polar, como el éter etíli-
co o isopropílico anhidro.

Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran
la preparación de los compuestos de fórmula 1.

E J E M P L O 1.

5. A una solución de 121,5 g (1,2 moles) de n-hexila-
mina en 500 cc de cloroformo se añade, gota a gota, una so-
lución de 46,7 g (0,4 mol) de ácido clorosulfónico en 150 cc
10. de cloroformo, agitando enérgicamente y dentro de un balón
provisto de un refrigerante y protegido contra la humedad
ambiente. Se continúa agitando durante 15 a 30 minutos y
luego se extrae la solución mediante 500 cc de sosa 2N. A
la capa acuosa, liberada del cloroformo residual por evapo-
15. ración bajo presión reducida, se añade ácido sulfúrico al
50% en peso/volumen hasta la precipitación completa, se lava
con agua los cristales obtenidos (2 a 3 veces con 10 a 15 cc
cada vez) y se termina mediante un secado por estufa, en va-
cío y a 60°C.
20. Se obtienen 36,8 g (rendimiento 50,7%) de ácido
n-hexilsulfámico bajo forma de cristales escamosos, suaves
al tacto, poco solubles en agua fría, solubles en caliente,
solubles en los alcoholes alifáticos, medianamente solubles
en el cloroformo y muy poco en el éter etílico. Punto de
25. fusión: 140-143°C (Kofler). El espectro infrarrojo (pastilla
de KBr) presenta las bandas representativas siguientes: 3,22;
3,4; banda doble a 9,25 y 9,3; 12,95; 13,9; banda ancha in-
tensa alrededor de las 8 micras.

14 MAY



Valorando mediante sosa 0,1N (muestra disuelta en metanol) en presencia de fenolftaleína, se encuentra una riqueza de 100,3%.

5. Se disuelven 18,13 g (0,1 mol) del ácido n-hexil-sulfámico obtenido como se ha descrito anteriormente, en 200 cc de etanol absoluto a 40-45°C. A la solución obtenida se le añade 44,44 g (0,1 mol) de tetraciclina base anhidra o la cantidad equivalente de producto parcialmente hidratado, agitando enérgicamente hasta la disolución completa. Se mantiene la agitación y la temperatura durante 15 a 20 minutos, se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se vierte la mezcla reaccional, agitando, sobre 6-7 veces su volumen de éter etílico. Se filtra o se decanta el precipitado formado, se lava por trituration con éter de petróleo o hexano, se filtra y seca durante varias horas bajo presión reducida, de preferencia a 40-45°C.
- 10.
- 15.

- Se obtiene 53,2 g (rendimiento 85%) de n-hexilsulfamato de tetraciclina bajo forma de polvo amarillo claro, soluble en el agua, en los alcoholes alifáticos y en los glicoles, e insoluble en el éter etílico, el éter de petróleo y el hexano. Punto de fusión: 153-159°C con descomposición (Kofler) (acetona: éter). El pH de una solución al 3% en agua destilada es de 2,4 aproximadamente. El espectro infrarrojo (pastilla de KBr con incorporación de alcohol hasta sequedad) es el siguiente: Máximos principales a 3,05; 3,4; 6,4; 6,95; 8,2; 8,5; banda doble a 9,45 y 9,6 micras.
- 20.
- 25.

Análisis elemental. Encontrado: N = 6,63; S = 4,95.

Análisis calculado para $C_{28}H_{39}N_3O_{11}S$: N = 6,71;



S. = 5,12.

Poder bacteriológico (con respecto al clorhidrato de tetraciclina): Método de difusión: 758; 765 microgramos/mg.

5. Poder teórico: 768,5 microgramos/mg.

E J E M P L O 2.

Se añade, con agitación, 33,5 g de ácido n-hexil-sulfámico a 250 cc de alcohol etílico absoluto y se calienta la mezcla a 40-45°C hasta disolución completa. Se añade luego 82,1 g de tetraciclina base anhidra y se continúa agitando y manteniendo la temperatura hasta disolución total. Se deja reaccionar durante 30 minutos más, se libera la solución de las impurezas por filtración y se la evapora bajo presión reducida hasta sequedad. Se tritura el producto obtenido y se lo seca en la estufa, bajo vacío y a 50-60°C durante varias horas.

Se obtiene 114 g (rendimiento 98,5%) de n-hexilsulfamato de tetraciclina, el cual presenta las mismas características que el producto obtenido en el ejemplo 1.

20. E J E M P L O 3.

Se disuelve 5,30 g (0,02 mol) de ácido n-dodecilsulfámico en 100 cc de sosa 0,2N a 50-60°C. Se somete la solución a una agitación intensa mientras se le añade, gota a gota, una solución de 9,62 g de clorhidrato de tetraciclina en 150 cc de agua. Se agita durante 20 minutos a 50-60°C, luego se decanta el líquido del precipitado formado, se lava este último volviéndolo a poner en suspensión en 200 cc de agua se filtra y se lava la torta por dos veces con 50 cc de



agua, se seca en la estufa bajo vacío y a 60°C, en presencia de anhídrido fosfórico.

- Se obtienen 12,6 g (rendimiento 89%) de n-dodecil sulfamato de tetraciclina en forma de polvo amarillo claro
5. prácticamente insípido, muy poco soluble en el agua, soluble en el alcohol etílico, en el isopropanol, propilenglicol, acetona, soluble en el cloroformo caliente, casi insoluble en el éter etílico e insoluble en el éter de petróleo o el hexano. Punto de fusión: 133-140°C (acetona : éter de petró
10. leo). El espectro infrarrojo (pastilla de KBr con incorporación de alcohol) presenta los máximos principales siguientes: 3,05; 3,5; 6,22; 6,35; 6,9; 8,2; 8,4 y banda doble a 9,67 y 9,76 micras.

- Análisis elemental: Encontrado: N = 5,82; S = 4,45.
15. Análisis calculado para $C_{34}H_{51}N_3O_{11}S$: N = 5,94, S = 4,51.

Poder bacteriológico (en relación con el clorhidrato de tetraciclina: Método de difusión: 670 microgramos/mg.

Poder teórico: 677 microgramos/mg.

20. EJEMPLO 4.

- Se pone en suspensión a 35-40°C y con agitación, 32,15 g (0,1 mol) de ácido n-hexadecilsulfámico en 300cc de etanol absoluto, se añade a la mezcla 44,44 g (0,1 mol) de tetraciclina base anhidra o el equivalente de producto
25. parcialmente hidratado, hasta la solubilización de los dos reactivos. Se continúa agitando y manteniendo la temperatura durante 20-30 minutos y se evapora el disolvente hasta sequedad, bajo presión reducida. Se tritura y seca en la es

14 MAY



tufa a 50-60°C, bajo un vacío inferior a 1 mm.

5. Se obtienen 74,3 g (rendimiento 97,0%) de n-hexadecilsulfamato de tetraciclina, polvo amarillo claro, insípido, insoluble en el agua, soluble en los alcoholes alifáticos, en la acetona, el cloroformo, poco soluble en el éter etílico e insoluble en el éter de petróleo.

10. Punto de fusión: 132-136°C (Kofler). El espectro infrarrojo (pastilla de KBr y secado en alcohol) presenta las mismas bandas que el del homólogo dodecilsulfámico, pero con intensidades relativas distintas.

Análisis elemental: Encontrado: N = 5,42; S = 4,01.

Análisis calculado para $C_{38}H_{59}N_3O_{11}S$: N = 5,49, S = 4,18

Poder bacteriológico (en relación con el clorhidrato de tetraciclina): Método de difusión: 612 microgramos/mg.

15. Poder teórico: 628 microgramos/mg.

EJEMPLO 5.

20. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 se disuelven 321,5 g (1 mol) de ácido n-hexadecilsulfámico en 3000 cc de isopropanol y se añade 444,4 g (1 mol) de tetraciclina base anhidra, y una vez realizada la reacción se nebuliza la solución isopropanólica obtenida.

25. De esta manera se obtienen 705 g (rendimiento 92%) de hexadecilsulfamato de tetraciclina que presenta las mismas características que el producto obtenido según el ejemplo precedente, pero con una densidad aparente más reducida.

Siguiendo procedimiento similares se puede obtener los alquilsulfamatos de los otros derivados de la tetraciclina oxitetraciclina, clorotetraciclina, metilen-oxitetraciclina, demetil-clorotetraciclina, pirrodilina-metilentetraciclina,

14 MAY



N-(2-hidroxietil)- dietilen-diaminometilen-tetraciclina, tetraciclina -L-metilenlisina. Para estos tres últimos compuestos la proporción es de 2 moles de ácido alquilsulfámico por cada mol de compuesto de tetraciclina.

5. Se indica a continuación, únicamente a título de ejemplos no limitativos, ensayos toxicológicos, farmacológicos y clínicos efectuados sobre dos compuestos medicamentosos en los que el principio activo es el hexilsulfamato de tetraciclina y el dodecilsulfamato de tetraciclina, obtenidos de acuerdo con la invención y que son perfectamente representativos de los compuestos de la serie.
- 10.

1º. Toxicidad.

- a) Toxicidad aguda.- La DL_{50} determinada en el ratón por vía oral es superior a 2 g/kg para los dos compuestos. Por vía intraperitoneal es de aproximadamente 310,2 mg/kg para el dodecilsulfamato de tetraciclina y de aproximadamente 380,6 mg/kg para el hexilsulfamato de tetraciclina; para el clorhidrato de tetraciclina, siguiendo la misma técnica, se encuentra aproximadamente 220,5 mg/kg.
- 15.

- b) Toxicidad subaguda.- Los ensayos efectuados muestran una buena tolerancia general, tanto del dodecilsulfamato como del hexilsulfamato de tetraciclina. Se ha administrado a 6 conejos macho durante 30 días el equivalente de 50 mg/kg por día de estos compuestos y lo han tolerado bien (dosis superior a la dosis terapéutica que es de 10-25 mg/kg/día).
- 20.
- 25.

2º. Espectros de actividad.

Son determinados por el método de las diluciones.

14 MA



sobre una gran variedad de gérmenes, y se ha constatado que no existe una diferencia apreciable entre los espectros de actividad de los dos compuestos de la invención y otras formas de tetraciclina, quedando conservadas las propiedades antibióticas.

5.

32. Tolerancia y absorción.

Diversos ensayos efectuados con los dos compuestos demuestran una buena tolerancia por vía intramuscular en el conejo.

10.

Para determinar de manera más precisa la tolerancia local y la absorción, se ha aplicado el procedimiento siguiente :

a) Se prepara una solución que contiene 250 mg de actividad de tetraciclina en 4 cc de disolvente.

15.

b) Se inyecta 0,2 cc por animal (ratón blanco) a razón de 10 animales por experiencia y por compuesto. Se efectúa la inyección por vía subcutánea en el abdomen.

c) Se sacrifica 5 animales de cada lote al cabo de 5 horas y los otros 5 al cabo de 20 horas después de la inyección.

20.

d) Se disecta la piel del abdomen y se efectúa un estudio macroscópico del tejido subcutáneo, tomando como referencia las notas siguientes:

Tolerancia local: 0 = Ausencia de lesión.

25.

1 = Inyección vascular.

2 = Hemorragia.

3 = Necrosis.

Absorción: 0 = Ausencia de depósito.



1 = Ligero depósito.

2 = Depósito moderado.

3 = Depósito importante.

Se ha ensayado las fórmulas siguientes:

5. 1) Clorhidrato de tetraciclina 250 mg
Agua destilada 4 cc
- 2) Clorhidrato de tetraciclina 250 mg
Propilenglicol 4 cc
- 3) Pirrolidin-metiltetraciclina 250 mg
Agua destilada 4 cc
10. 4) Dodecilsulfamato de tetraciclina 250 mg
Propilenglicol 4 cc
- 5) Hexilsulfamato de tetraciclina 250 mg
Propilenglicol 4 cc

15. Se toma los pesos según la equivalencia respectiva en actividad de tetraciclina. Los resultados obtenidos están recapitulados en la tabla I.

TABLA I

	<u>Fórmula</u>	<u>Tolerancia</u>		<u>Absorción (depósito)</u>	
		5 horas	20 horas	5 horas	20 horas
20.	1	1,6	1,8	2	1
	2	1,8	1,8	2	1,5
	3	2	2	1,5	0,5
	4	0,3	0,5	2,7	1,6
25.	5	0,5	1	2,5	1,5

Las cifras indicadas son la medida de los resultados obtenidos y muestran la superioridad del hexilsulfamato y del dodecilsulfamato de tetraciclina tanto por su buena



tolerancia como por su absorción.

42. Concentraciones hemáticas.

5. a) Por vía oral.- Se ha administrado a lotes d 10 ratones que pesan aproximadamente 150 g, unas dosis (expresadas en actividad de tetraciclina) de 50 mg/kg de dodecilsulfamato, de hexilsulfamato, y de clorhidrato de tetraciclina. Se ha sacrificado un lote, para cada producto, 1, 3, 5 y 7 horas después de la administración, determinando los niveles sanguíneos. Los resultados, en forma de valores medios expresados en microgramos por centímetro cúbico, están indicados en la tabla II.

TABLA II.

	<u>Producto</u>	<u>Concentración, microgramos/cc al cabo d :</u>			
		1 hora	3 horas	5 horas	7 horas
15.	Dodecilsulfamato				
	de tetraciclina	2,1	1,6	0,9	0,7
	Hexilsulfamato				
	de tetraciclina	2,4	1,8	1	0,7
	Clorhidrato				
20.	de tetraciclina	1,6	1,1	0,6	-

Así, la absorción del dodecilsulfamato y del hexil sulfamato es rápida y completa, y se observa niveles superiores a los del clorhidrato de tetraciclina en los dos casos.

25. b) Por vía rectal.- Se ha administrado a 15 conejos de un peso comprendido entre 2,8 y 3,2 kg un supositorio de 125 mg de producto (expresado en actividad de clorhidrato de tetraciclina). A 5 conejos se les ha administrado un supositorio de dodecilsulfamato, a otros cinco de hexilsulfamato

14 MAY



y a los cinco restantes de mepiciclina.

Se ha tomado muestras de sangre al cabo de 2 horas y de 5 horas. Los resultados están indicados en la tabla III.

TABLA III

5.	<u>Producto</u>	<u>Concentración, microgramos/cc al cabo de:</u>	
		2 horas	5 horas
	Dodecilsulfamato		
	de tetraciclina	4,8	3,1
	Hexilsulfamato		
10.	de tetraciclina	5,2	3,0
	Mepiciclina	2,2	1,02

Los niveles hemáticos obtenidos por esta vía son netamente superiores a los de la mepiciclina, siendo muy buena la tolerancia.

15. c) Por vía intramuscular.- Se ha efectuado tres ensayos sobre el conejo utilizando 3 lotes de 5 animales, a los cuales se ha administrado respectivamente dodecilsulfamato, hexilsulfamato y clorhidrato de tetraciclina, en solución que contiene 50 mg del producto a ensayar (expresado en clorhidrato de tetraciclina) por cc de disolvente y por
20. kg de peso.

Se ha hecho evaluaciones hemáticas al cabo de 2, 10, 15 y 20 horas, reduciendo los valores por interpolación sobre una curva normal de tetraciclina.

25. Se ha repetido la experiencia a intervalos de 8 días, cambiando los grupos de animales de manera que cada grupo reciba una vez cada uno de los productos.

No se ha observado variaciones en los grupos utili

14 MAY.



zados y la tabla IV da la media de los resultados obtenidos:

TABLA IV

<u>Producto</u>		<u>Concentración, microgramos/cc al cabo d :</u>			
		2 horas	10 horas	15 horas	20 horas
5.		6,3	5,8	7,2	2
	Dodecilsulfamato	5,4	5,2	6,1	1,5
	de tetraciclina	5,1	6	5,5	2,1
		3,8	4,1	4,2	2,2
		5,8	6,2	8,2	2,3
10.	Hexilsulfamato	5,4	5,2	8,0	1,2
	de tetraciclina	6,8	7,0	7,9	2,3
		7,2	7,0	9,1	1,2
		4,2	3,8	3,0	1,6
		4,2	5,3	3,8	No detectable
15.		3,7	5,9	4,1	"
	Clorhidrato	4,1	4,5	3,6	"
	de tetraciclina	4,2	3,8	3,0	2,6
		3,5	2,8	3,5	0,5

20. Los resultados obtenidos confirman que se produce una absorción lenta y constante, tanto del dodecilsulfamato como del hexilsulfamato. Las concentraciones obtenidas son superiores a las del clorhidrato de tetraciclina, de suerte que, vista la excelente tolerancia de los dos compuestos, los mismos son dos buenos antibióticos de acción prolongada.

25. 5ª. Ensayos clínicos.

Se ha utilizado los productos en 301 casos de síndromes infecciones diversos, por vía intramuscular y oral, en las condiciones siguientes:

14 MAY



Dodecilsulfamato de tetraciclina.

Vía intramuscular: 500 mg cada 12 horas = 23 casos.

250 mg cada 12 horas = 41 casos.

100 mg cada 12 horas = 28 casos.

5. Vía oral: 250 mg cada 8 horas = 20 casos.

Hexilsulfamato de tetraciclina.

Vía intramuscular: 500 mg cada 12 horas = 37 casos.

250 mg cada 12 horas = 52 casos.

100 mg cada 12 horas = 26 casos.

10. Vía oral: 250 mg cada 8 horas = 74 casos.

La tolerancia por vía intramuscular es muy buena en todos los casos, incluso con las dosis más elevadas. Tampoco se ha observado inconvenientes después de la ingestión del medicamento por vía oral. También se ha observado un buen efecto de retardo y una buena eficacia terapéutica. El medicamento de la invención puede ser administrado por vía oral, rectal o parenteral a dosis comprendidas entre 100 y 1000 mg de principio activo cada 24 horas (expresado en clorhidrato de tetraciclina).

20. Para estas formas de aplicación, los principios activos de la invención pueden ser formulados con excipientes apropiados bajo la forma de ampollas inyectables, de cápsulas, de jarabe o de supositorios. A continuación se da, a título no limitativo, seis fórmulas farmacéuticas que incorporan los nuevos compuestos de la invención.

25.

A) Dodecilsulfamato de tetraciclina.

12. Fr paración iny ctable "100".

Dodecilsulfamato de tetraciclina

0,147 g

14 MAY.



	Etanolamida de ácido gentísico	0,075 g
2.	Preparación inyectable "250".	
	Dodecilsulfamato de tetraciclina	0,368 g
	Etanolamida de ácido gentísico	0,150 g
5.	3. Preparación inyectable "500".	
	Dodecilsulfamato de tetraciclina	0,737 g
	Etanolamida de ácido gentísico	0,500 g
	Como disolvente se utiliza:	
	Dimetilacetamida	12,5%
10.	Alcohol bencílico	2,5%
	Glicerilformal	115%
	Lidocaína	1%
	H ₂ O, q.s. para	100%
	a razón de 2,5 cc para la preparación "100" y de 4 cc para	
15.	las preparaciones "250" y "500".	
	4. Cápsulas.	
	Dodecilsulfamato de tetraciclina	0,368 g
	Estearato de magnesio	0,020 g
	Excipiente (almidón o lactosa)	q.s.
20.	5. Jarabe.	
	Propilenglicol	20 cc
	Dodecilsulfamato de tetraciclina	2,25 g
	"Tween 20" (monolaurato de polioxietilén-sorbitán)	2,0 g
25.	Sacarina sódica	0,2 g
	Ciclamato de sodio	1,5 g
	Vitamina C	3,0 g
	Bisulfito de sodio al 40%	0,2 cc



	Sorbitol al 70%	2,5 cc
	Esencia de grosella	0,5 mg
	Agua, q.s. para	60 cc
	62. Supositorios.	
5.	Dodecilsulfamato de tetraciclina	0,147 g
	Excipiente (Monoleno IM 8)	1,400 g
	72. Supositorios.	
	Dodecilsulfamato de tetraciclina	0,368 g
	Excipiente (Monoleno IM 8)	1,150 g
10.	82. Supositorios.	
	Dodecilsulfamato de tetraciclina	0,737 g
	Excipiente (Monoleno IM 8)	1,850 g
	<u>B) Hexilsulfamato de tetraciclina.</u>	
	12. Preparación inyectable "100".	
15.	Hexilsulfamato de tetraciclina	0,130 g
	Glicinato de sodio	0,050 g
	NaHSO ₃	0,013 g
	<u>Ampolla</u>	
	Lidocaína clorhidrato	0,025 g
20.	Propilenglicol	0,100 g
	"Polisorbate 80" (mono-oleato de poli-oxietilensorbitán)	0,050 g
	Agua, q.s. para	2,5 cc
	22. Preparación inyectable "250".	
25.	Hexilsulfamato de tetraciclina	0,325 g
	Glicinat de sodi	0,100 g
	NaHSO ₃	0,022 g
	<u>Ampolla</u>	

14 MA



	Clorhidrato de lidocaína	0,040 g
	Propilenglicol	0,200 g
	"Polisorbate 80"	0,100 g
	Agua, q.s. para	4 cc
5.	3ª. Preparación inyectable "500".	
	Hexisulfamato de tetraciclina	0,650 g
	Glicinato de sodio	0,200 g
	NaHSO ₃	0,030 g
	<u>Ampolla</u>	
10.	Clorhidrato de lidocaína	0,050 g
	Propilenglicol	0,300 g
	"Polisorbate 80"	0,180 g
	Agua, q.s. para	5 cc
	4ª. Supositorios.	
15.	Hexilsulfamato de tetraciclina	0,163 g
	Massa estearinum, q.s. para	1 sup.
	5ª. Supositorios.	
	Hexilsulfamato de tetraciclina	0,325 g
	Massa estearinum, q.s. para	1 sup.
20.	6ª. Cápsulas.	
	Hexilsulfamato de tetraciclina	0,325 g
	Estearato de magnesio	0,020 g
	Almidón	0,080 g
	7ª. Jarabe extemporáneo.	
25.	<u>Polvo.</u>	
	Hexilsulfamato de tetraciclina	0,033 g
	Ácido ascórbico	0,005 g
	Tartrato de sodio	0,050 g



Ciclamato de sodio	0,020 g
Sacarina sódica	0,002 g
Metilcelulosa	0,010 g

Solución.

5. Jarabe simple al 50% 0,3 c
H₂O, q.s. para 1 c

Se puede presentar igualmente los productos bajo forma de comprimidos, de grageas, jarabe en solución o suspensión ya mezcladas, de gotas y otras presentaciones de empleo local o general. Las presentaciones inyectables también pueden estar bajo forma de solución ya mezclada.

Se desprende de los ensayos precitados que los nuevos compuestos de la invención pueden ser utilizados con provecho en terapéutica humana.

15. La patente de invención, que se solicita por veinte años, para España de acuerdo con la vigente legislación deberá recaer sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ALQUILSULFAMATOS DE TETRACICLINAS" con Prioridad de la Demanda en Francia de Patente B.S.M. nº 109.212 de fecha 6 junio 1967.
- 20.

- . -
N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención :

1. Procedimiento para la preparación de alquilsul



5. famatos de tetraciclinas caracterizado porque se hace reaccionar, en un disolvente apropiado una tetraciclina con un ácido n -alquilsulfámico del tipo $R-NH-SO_3H$ en el que R es un radical alquilo lineal de 2 a 18 átomos de carbono y los n -alquilsulfamatos de tetraciclina obtenidos responden a la fórmula general:



10. en la que R tiene el significado ya indicado, n puede ser 1 o 2 y T representa una molécula de tetraciclina o de un derivado terapéuticamente aceptable y dotado de actividad antimicrobiana.

15. 2. Procedimiento para la preparación de alquilsulfamatos de tetraciclinas, según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1 mol de ácido n -alquilsulfámico por 1 mol de compuesto tetraciclínico en el caso de tetraciclinas monobásicas, como tetraciclina, clorotetraciclina, 5-oxitetraciclina, 6-metilenoxitetraciclina o demetil clorotetraciclina y 2 moles de ácido n -alquilsulfámico por 1 mol de derivado tetraciclínico en el caso de tetraciclinas con 2 grupos básicos en sus moléculas como N -(2-hidroxietil)-piperazino-metilen-tetraciclina, pirrolidinometiltetraciclina ó tetraciclina- L -metilenlisina.

20. 3. Procedimiento para la preparación de alquilsulfamatos de tetraciclinas según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utiliza como disolvente de reacción un alcohol, como etanol o isopropanol y la temperatura de reacción está comprendida entre 30 y 60°C aislándose seguidamente los productos formados.



14 M

4. Procedimiento para la preparación de alquilsulfamatos de tetraciclinas según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque los alquilsulfamatos se aislan de la solución de reacción por comparación del disolvente a presión reducida hasta sequedad, por precipitación mediante dilución con otro disolvente de baja polaridad como éter etílico, éter isopropílico o éter de petróleo y filtración y secado a vacío o bien por "nebulización", es decir evaporación instantánea en corriente de aire caliente de finas gotitas de la solución.
5. Procedimiento para la obtención de alquilsulfamatos de tetraciclinas según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, caracterizado porque el ácido n-alquilsulfámico es el ácido n-hexilsulfámico y el compuesto tetraciclínico es la propia tetraciclina.
6. Procedimiento para la obtención de alquilsulfamatos de tetraciclinas según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, caracterizado porque el ácido n-alquilsulfámico es el ácido n-dodecilsulfámico y el compuesto tetraciclínico es la tetraciclina.
7. Procedimiento para la obtención de alquilsulfamatos de tetraciclinas según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, caracterizado porque el ácido n-alquilsulfámico es el ácido n-hexadecilsulfámico y el compuesto tetraciclínico es la tetraciclina.
8. Procedimiento para la preparación de alquilsulfamatos de tetraciclinas según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de formar "in vitro" una sal al

14 M



celina o amonica del ácido n-alquilsulfámico en disolvente acuoso, y la tetraciclina se hace reaccionar en forma de sal con un ácido mineral, que asimismo se puede formar en el mismo momento de la reacción, aislándose el alquilsulfamato de tetraciclina formado por filtración, lavados y secado a presión reducida.

9. Procedimiento para la obtención de alquilsulfamatos de tetraciclina según la reivindicación 8, caracteriza que el ácido n-alquilsulfámico es el ácido n-dodecilsulfámico, y el antibiótico es la propia tetraciclina en forma de clorhidrato.

10. Procedimiento para la obtención de alquilsulfamatos de tetraciclinas.

La presente memoria consta de veintitrés hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 14 de mayo de 1968.

LABORATORIOS HOSBON, S. A.

p.a.

L. PONTI

p.a.